

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 443 837

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 78 34804

(54)

Compositions dermatologiques contenant du peroxyde d'hydrogène.

(51)

Classification internationale. (Int. Cl 3) A 61 K 9/06, 33/40.

(22)

Date de dépôt 11 décembre 1978, à 15 h 33 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 11-7-1980.

(71)

Déposant : Société dite : QUINODERM LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention concerne des compositions dermatologiques contenant du peroxyde d'hydrogène. L'invention concerne principalement des compositions de ce genre destinées à un usage thérapeutique humain mais il reste entendu que l'invention n'est pas limitée à cette seule utilisation et que, par exemple, ces compositions pourraient servir dans le domaine vétérinaire plutôt qu'en thérapeutique humaine et/ou elles pourraient être à effet cosmétique et non thérapeutique.

Le peroxyde d'hydrogène possède des effets thérapeutiques et cosmétiques connus dans le domaine dermatologique en raison de son aptitude à fournir de l'oxygène libre en contact avec la peau. D'autre part, le peroxyde d'hydrogène est une substance abondamment disponible et relativement bon marché qu'il suffit d'employer en de petites quantités à des fins dermatologiques du fait de la forte proportion d'oxygène disponible que cette substance contient. Pour toutes ces raisons le peroxyde d'hydrogène est une substance avantageuse dans les applications dermatologiques. Cependant, le peroxyde d'hydrogène n'est pas très couramment utilisé dans les compositions dermatologiques du commerce par suite de certains inconvénients qui apparaissent lors de l'utilisation de cette substance et, en particulier, du fait que cette substance est très instable, qu'elle peut provoquer des lésions tissulaires de la peau si la peau est exposée à une quantité excessive de peroxyde d'hydrogène et aussi du fait que le peroxyde d'hydrogène présente une tension de surface élevée et n'est pas facile à étaler régulièrement sur la peau en établissant un contact intime avec celle-ci.

L'invention a pour objet une composition dermatologique contenant du peroxyde d'hydrogène et permettant d'éliminer ou au moins de réduire notablement les inconvénients précités.

L'invention fournit donc une composition dermatologique sous forme d'une crème, d'une lotion ou d'un gel comprenant un milieu huileux dispersé dans un milieu aqueux, ledit milieu aqueux contenant du peroxyde d'hydrogène et un tampon pour maintenir le pH de la composition au-dessous de 7.

Avec cette composition, par suite de l'incorporation du peroxyde d'hydrogène dans une préparation huile-dans-l'eau et par suite de la présence du tampon acide, il s'est révélé possible d'obtenir une activité dermatologique étonnamment élevée avec une proportion relative

vement faible de peroxyde d'hydrogène (par exemple, ne dépassant pas 3,75 % en poids) de sorte qu'on évite les risques de lésion des tissus de la peau ou au moins on réduit ces risques au minimum et on obtient également une remarquable stabilité au point que l'activité dermatologique est normalement préservée après une période de stockage relativement longue. Pour obtenir une bonne stabilité, la nature et la quantité du tampon sont de préférence étudiés de façon à établir un pH de 2,5 à 6,5 et, de façon particulièrement préférée, un pH de 2,5 à 3,2. L'utilisation du peroxyde d'hydrogène dans une crème, un gel ou une lotion permet également une application facile et intime sur la peau.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré de l'invention, la composition est une crème huile-dans-l'eau, cette crème étant du type appelé "crème de jour", dans laquelle une faible proportion d'un milieu huileux est dispersée sous forme d'une émulsion dans une proportion importante d'un milieu aqueux. Quand on applique une telle crème sur la peau, on n'éprouve aucune sensation huileuse ou grasse et le produit convient donc particulièrement pour le traitement des lésions graves de la peau par exemple de l'acné.

Le milieu huileux peut être toute forme appropriée quelconque choisie de manière que ce milieu soit dermatologiquement inoffensif et aussi qu'il soit compatible avec les autres composants de la composition. Ainsi par exemple, le milieu huileux peut comprendre une cire hydrocarbonée saturée et une cire d'émulsification. La cire hydrocarbonée peut être constituée d'une ou plusieurs substances choisies parmi des hydrocarbures de formule générale $C_n H_{2n+2}$ et des acides gras de formule générale $C_n H_{2n+1} COOH$ et peut comprendre, par exemple, une cire de paraffine dure, une paraffine liquide Adeps Solidus, une cire de paraffine molle blanche ou jaune. De préférence, on utilise la substance appelée "cire de paraffine molle blanche" qui est un mélange semi-solide d'hydrocarbures obtenus à partir du pétrole et ayant un point de fusion de 38 à 56°C. La cire d'émulsification peut être une substance appropriée quelconque du type ionique ou non ionique. Ainsi par exemple, elle peut être une substance non ionique de formule générale $R-CH_2-O-(CH_2.CH_2.O)_n H$ et peut être, par exemple, le produit vendu sous la marque déposée "Lanbritol Wax N 21" qui est un mélange comprenant, en poids, 86 % d'alcool céto-stéarylique et 14 % d'un agent

d'émulsionnement non ionique. L'alcool céto-stéarylique contient, en poids, 30 % d'alcool cétylique et 70 % d'alcool stéarylique et l'agent d'émulsionnement est un éther cétylique-oléylique de polyéthylène glycol ayant une longueur moyenne de chaîne de 14 motifs d'oxyde d'éthylène. En variante, on peut utiliser la substance connue sous le nom de "Cetomacrogol Emulsifying Wax BPC". Cette substance comprend un composé de formule $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_m (\text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle m est un nombre de 15 à 17 et n est un nombre de 19 à 23 et quatre fois son poids d'alcool céto-stéarylique. En variante, on peut utiliser une cire d'émulsionnement anionique, par exemple le produit "Emulsifying Wax BPC" comprenant, en poids, 9 parties d'alcool céto-stéarylique et 1 partie de lauryl-sulfate de sodium ou d'un autre sel sodique d'un alcool aliphatique primaire sulfaté ou un mélange de tels sels.

En ce qui concerne le tampon, celui-ci peut être tel qu'il maintienne le pH entre 2,5 et 6,5 et on peut utiliser dans ce but un tampon approprié quelconque. C'est ainsi qu'on peut utiliser un acide tel que les acides lactique, citrique, tartrique maléique ou hydroxy-succinique avec un sel acide. Ce sel acide peut être un phosphate acide de quelconque de sodium ou de potassium, un citrate acide de sodium ou de potassium ou un tartrate acide de sodium ou de potassium.

En outre, la composition peut contenir éventuellement un ou plusieurs des ingrédients suivants : un agent chélatant, un amidon, un dérivé de quinoléine pharmaceutiquement actif, un gluconate de chlorhexidine, l'urée, une hydrocortisone, un corticostéroïde et d'autres substances possédant un effet thérapeutique ou cosmétique auxiliaire ou pouvant améliorer (si possible par voie synergique) l'effet thérapeutique ou cosmétique d'un ou plusieurs des autres composants.

En ce qui concerne le dérivé de quinoléine, la composition peut contenir un tel dérivé qui est un agent bactéricide et kératolytique, par exemple l'une des substances suivantes : sulfate potassique de 8-hydroxyquinoléine, sulfate de 8-hydroxyquinoléine, iodochlorohydroxyquinoléine, diiodohydroxyquinoléine et di(8-hydroxy-7-iodoquinoléine 5-sulfonate.)

Pour ce qui est de l'agent chélatant, celui-ci peut avoir pour but de réduire au minimum une perte d'activité et une altération de teinte du dérivé de quinoléine lorsqu'on utilise un tel dérivé et aus-

di de réduire au minimum une perte quelconque d'oxygène disponible provenant du peroxyde surtout en raison de la présence d'ions métalliques dans la composition. Un tel agent chélatant peut être une substance appropriée quelconque telle que, par exemple, l'acide éthylène-
 5 diaminetétracétique (EDTA) ou bien un sel disodique, trisodique, dipotassique ou tripotassique de l'EDTA.

L'amidon peut être introduit dans la composition afin de donner de la consistance à cette dernière et aussi pour introduire des propriétés thérapeutiques astringentes cet amidon peut avoir toute origine appropriée, par exemple l'amidon de maïs, l'amidon de riz, l'amidon de pomme de terre ou l'amidon de blé et on peut l'incorporer dans la composition sous forme d'un gel. On peut préparer un tel gel d'une manière appropriée quelconque, par exemple par chauffage à la vapeur d'un mélange agité d'amidon et d'eau.

15 Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en poids sauf stipulation contraire, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée :

EXEMPLE 1 :

On prépare une crème en mélangeant les ingrédients suivants :

20 vants :	Cire de paraffine molle blanche	9,5 %
	Cire d'émulsification (par exemple "Lanbritol Wax N 21")	7 %
	Agent chélatant (EDTA)	0,09 %
25	Phosphate acide de sodium	0,5 %
	Acide lactique	0,5 %
	Peroxyde d'hydrogène à 100 %	1,5 %
	Sulfate potassique de 8-hydroxyquinoléine.	0,5 %
30	Amidon de maïs	5,25 %
	Eau	q.s.p. 100 %

La composition résultante est une crème lisse huile-dans-l'eau du type "crème de jour" ayant un pH de 2,6. On peut conserver la crème dans des tubes ou d'autres récipients qui doivent être opaques ou
 35 avoir une transparence limitée pour éviter une décomposition par la lumière solaire. On peut appliquer la crème facilement et de façon

uniforme sur la peau et cette crème est dotée d'une bonne activité dermatologique, par exemple, pour traiter l'acné, tout en étant acceptable sur le plan cosmétique. La crème n'a pas tendance à provoquer de lésions des tissus de la peau ou à provoquer une irritation excessive et elle reste stable en conservant son activité même après une conservation prolongée. Toute décomposition du peroxyde d'hydrogène produit simplement de l'eau et ne provoque pas de formation de produits de décomposition éventuellement nocifs.

Pour démontrer que la composition possède une activité anti-bactérienne aussitôt après sa fabrication et après conservation, on effectue les essais suivants avec un échantillon vieux de 4 mois de cette composition.

On place la crème dans des puits pratiqués dans des plaques ensemencées avec des souches différentes d'espèces bactériennes différentes. Après une incubation pendant 24 à 72 heures, on observe la présence et les dimensions des zones d'inhibition. On effectue les essais sur un agar-agar nutritif ou un agar-agar d'infusion coeur-cervelle et aussi sur un agar-agar sanguin ayant pour effet de dissocier le peroxyde d'hydrogène et de détruire rapidement son activité anti-bactérienne.

Les résultats sont comme suit :

Especies	Proportions des souches inhibées	
	Agar-agar nutritif ou agar-agar d'infusion coeur-cervelle	agar-agar sanguin
Staph. aureus	16/16	16/16
Str. pyogenes	6/6	6/6
30 Ps. aeruginosa	6/6	0/8
Espèce coliforme	10/10	2/16
Espèce diphtéroïde	8/8	8/8
Propionobacterium acnei	2/2	2/2
Clostridium welchi	2/2	2/2

35 La composition donne des larges zones d'inhibition pour toutes les souches de toutes les espèces testées, en utilisant l'agar-agar nutritif ou l'agar-agar d'infusion coeur-cervelle. L'élimination du

peroxyde d'hydrogène par l'agar-agar sanguin a pour effet de faire disparaître toute activité anti-bactérienne contre toutes les souches Pseudomonas aeruginosa et la plupart des souches des espèces coliformes. Pour toutes les autres espèces, l'activité anti-bactérienne est préservée probablement en raison de la présence du dérivé de quinoléine mais les zones d'inhibition sont d'une dimension réduite d'environ la moitié à deux tiers.

On voit donc que la composition contient du peroxyde d'hydrogène possédant une activité anti-bactérienne utilisable malgré l'incorporation du peroxyde d'hydrogène dans une crème et malgré la conservation de la composition.

Dans l'exemple ci-dessus, la proportion de la cire de paraffine molle blanche peut varier entre 1 et 38 %, avec une modification correspondante à la proportion d'eau.

En plus ou en variante, on peut changer la proportion du peroxyde d'hydrogène sur un intervalle dont la limite supérieure préférée est de 3,75 %. L'intervalle particulièrement préféré est cependant de 0,75 à 2%. On modifie de façon correspondante la quantité d'eau pour permettre de telles variations.

En plus ou en variante, il est possible de remplacer le dérivé de quinoléine par du gluconate de chlorhexidine, dans une gamme ayant pour limite supérieure préférée de 2 % et mieux encore 0,5 %. On fait varier de façon correspondante la quantité d'eau pour permettre cette modification.

En plus ou en variante, on peut incorporer de l'urée dans la composition en une proportion appropriée quelconque, à la condition que la proportion de la cire de paraffine molle blanche et de la cire d'émulsionnement soit inférieure à celle de l'eau dans la composition.

On remarquera que dans le mode de réalisation qui vient d'être décrit, le peroxyde d'hydrogène peut être incorporé intimement dans une émulsion à froid. L'incorporation dans un mélange tiède pose des problèmes par suite de l'instabilité thermique du peroxyde d'hydrogène. L'incorporation dans une émulsion facilite naturellement l'étalement sur la peau.

Il convient de remarquer qu'il n'est pas indispensable d'incorporer dans une composition selon l'invention un agent thérapeutique auxiliaire (tel qu'un dérivé de quinoléine) mais que la composition peut

comprendre essentiellement du peroxyde d'hydrogène, le milieu huileux, l'eau et le tampon, comme on le verra dans l'exemple ci-après.

EXEMPLE 2 :

On prépare une crème avec les ingrédients suivants :

5	Cire de paraffine molle blanche (Codex)	9,5 %
	Cire d'émulsionnement (par exemple "Emulgade F" vendu par Henkel & Cie GmbH Dusseldorf)	7,0 %
	Phosphate acide de sodium	0,5 %
10	Acide lactique (Codex)	0,5 %
	Peroxyde d'hydrogène à 100%(Codex)	1,5 %
	Amidon de maïs (Codex)	5,25 %
	Eau	q.s.p. 100 %

La composition résultante est une crème de jour blanche lisse
15 du type huile-dans-l'eau ayant un pH de 2,5 à 3,2 et une teneur réelle en peroxyde d'hydrogène de 1,35 à 1,65% . On analyse un lot de cette composition ayant un pH de 2,66 à 25°C et contenant 1,544 % de peroxyde d'hydrogène, périodiquement pendant une période de six mois et on obtient les résultats successifs suivants en ce qui concerne la teneur en peroxyde d'hydrogène :

	1,454
	1,425
	1,422
	1,376
25	1,398

On constate ainsi que la composition possède une bonne stabilité. On applique le lot ci-dessus à des cultures normalisées de bactéries et on obtient les zones d'inhibition ci-après :

<u>Bactéries</u>	<u>Nombre de souches</u>	<u>Zone d'inhibition</u> (mm)
30-Staph aureus	33	36,24 + - 2,07
-espèces streptocoques groupe A Str.pyogènes	14	37,25 ± 3,94
autres espèces de Strep, (groupes A,B,C,G et non groupables)	26	35,5 ± 3,07
35		

	espèces mixtes Gram négatif (E.coli, Proteus sp., Klebsiella sp.)	19	27,53 ±	2,78
	Pseudomonas aeruginosa	9	26,55 ±	2,24
5	Clostridium welchi	6	39,2 ±	1,64
	Organismes diphthéroïdes (comprenant Prop. Acnés et deux espèces anaérobies)	12	26,1 ±	8,5

10 Il va évidemment de soi que l'invention n'est pas limitée aux détails donnés dans les exemples. Ainsi par exemple, la composition selon l'invention n'est pas nécessairement utilisée pour le traitement de l'acné mais on peut l'utiliser également pour traiter des brûlures ou d'autres lésions de la peau chez l'homme ou les animaux
15 ou encore pour un autre usage dermatologique approprié d'un type quelconque.

D'autre part, la composition n'est pas nécessairement une crème mais peut être sous forme d'un gel ou d'une lotion et, dans ce cas, on peut utiliser des compositions qui sont analogues à celles des
20 exemples 1 et 2, mais en incorporant des substances appropriées telles que des huiles et des cires légères à la place de la cire de paraffine et la cire d'émulsion.

- REVENDEICATIONS -

1 - Composition dermatologique sous forme d'une crème, d'une lotion ou d'un gel comprenant un milieu huileux dispersé dans un milieu aqueux, caractérisée en ce que le milieu aqueux contient du peroxyde d'hydrogène et un tampon pour maintenir le pH de la composition inférieure à 7.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend jusqu'à 3,75 % en poids de peroxyde d'hydrogène.

3 - Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,75 à 2 % en poids de peroxyde d'hydrogène.

4 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que son pH est de 2,5 à 6,5.

5 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le milieu huileux comprend une cire hydrocarbonée saturée et une cire d'émulsification.

6 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le tampon comprend un acide lactique, citrique, tartrique, maléique ou hydroxysuccinique avec un sel acide.

7 - Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le sel acide est le phosphate acide de sodium ou de potassium, le citrate acide de sodium ou de potassium ou le tartrate acide de sodium ou de potassium.

8 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs des ingrédients suivants : un agent chélatant, un amidon, un dérivé de quinoléine pharmaceutiquement actif, un gluconate de chlorhexidine, l'urée, de l'hydrocortisone ou un corticostéroïde.

9 - Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de quinoléine qui est choisi parmi : le sulfate potassique de 8-hydroxyquinoléine, le sulfate de 8-hydroxyquinoléine, l'idochlorhydroxyquinoléine, le diiodohydroxyquinoléine et le di(8-hydroxy-7-iodoquinoléine 5-sulfonate).

10 - Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle contient un agent chélatant qui est choisi parmi

l'acide éthylènediaminetétracétique et les sels disodique, trisodique, dipotassique et tripotassique de cet acide.

11

THIS PAGE BLANK (USPTO)